

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

⑫

# **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 83100282.9

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 F 9/38, C 07 F 9/40,**  
**C 07 F 9/65, A 61 K 31/66**

⑱ Anmeldetag: 14.01.83

③③ Priorität: 27.01.82 DE 3203308  
24.11.82 DE 3243917

⑦① Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** Berlin  
und Bergkamen,  
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11,  
D-1000 Berlin 65 (DE)

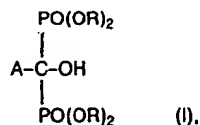
④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 03.08.83  
Patentblatt 83/31

⑦② Erfinder: **Blere, Helmut, Dr., Zeltlinger Strasse 15,**  
**D-1000 Berlin 28 (DE)**  
Erfinder: **Rufer, Clemens, Dr., Westhofener Weg 14,**  
**D-1000 Berlin 38 (DE)**  
Erfinder: **Böttcher, Irmgard, Dr., Frobenstrasse 46,**  
**CH-4000 Basel (CH)**

⑧④ Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**  
**NL SE**

⑤④ Diphosphonsäure-Derivate und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

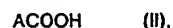
⑤⑦ Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

R ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom, ein Erdalkalimetallatom oder eine 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe und

A den Rest einer aromatischen oder heteroaromatischen Gruppe enthaltende, antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksamen Carbonsäure der Formel II



darstellen, sind pharmakologisch wirksame Substanzen.

**EP 0 084 822 A2**

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Diphosphonsäure-Derivate und pharmazeutische Präparate die diese Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. Besonders bevorzugte Diphosphonsäure-Derivate sind jene, die in den Patentansprüchen 2 bis 16 gekennzeichnet sind.

Die im Patentanspruch 2 gekennzeichneten Phosphonsäure-Derivate leiten sich von antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksamen Carbonsäuren der Formel II ab, die wie zum Beispiel das Ibuprofen, Butibufen, MK 830, Fluorbiprofen, Alclofenac, Pirprofen, Ketoprofen, Fenoprofen, Fenclofenac oder Diclofenac durch ihre entzündungshemmende Wirksamkeit bekannt sind. Strukturähnliche gut antiinflammatorische wirksame Carbonsäuren, die sich ebenfalls zur Herstellung von Diphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I eignen sind beispielsweise das Cliprofen, Suprofen oder das Indoprofen.

Die im Patentanspruch 3 gekennzeichneten Verbindungen leiten sich ebenfalls von Carbonsäuren ab, die sich ebenfalls durch eine gute antiinflammatorische und antiphlogistische Wirksamkeit auszeichnen, wie zum Beispiel das BL 2365, das Clidanac oder die 6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indancarbonsäure.

Die den Phosphonsäure-Derivaten des Patentanspruchs 4 zugrundeliegenden Carbonsäuren, wie zum Beispiel das Benoxaprofen, Cicloprofen, Naproxen oder das Isoxepac sind bekanntlich ebenfalls gut wirksam. Ähnliche gut wirksame Carbonsäuren, die sich ebenfalls zur Herstellung von Diphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I eignen, sind das Carprofen und die Metiazinsäure.

Geeignete Ausgangsmaterialien zur Herstellung von den in Anspruch 5 genannten Diphosphonsäure-Derivaten sind beispielsweise das Trifezolac, das Pirazolac oder das Lonazolac. Strukturähnliche Phosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I des Anspruchs 1 lassen sich darstellen, wenn man antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksame Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, beispielsweise das Bufezolac oder Isofezolac, umsetzt.

Die im Anspruch 6 gekennzeichneten Phosphonsäure-Derivate leiten sich beispielsweise von den gut wirksamen Carbonsäuren, wie Indometacin oder Cinmetacin ab.

Weitere gut wirksame Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, die ebenfalls zur Herstellung von Phosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I geeignet sind, sind beispielsweise die Tiaprofensäure, das Zomepirac, das Tolmetin, das Clopirac, die Fenclozinsäure, das Fentiazac oder das Sulindac.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben ebenso wie die Carbonsäuren der Formel II

A-COOH

(II),

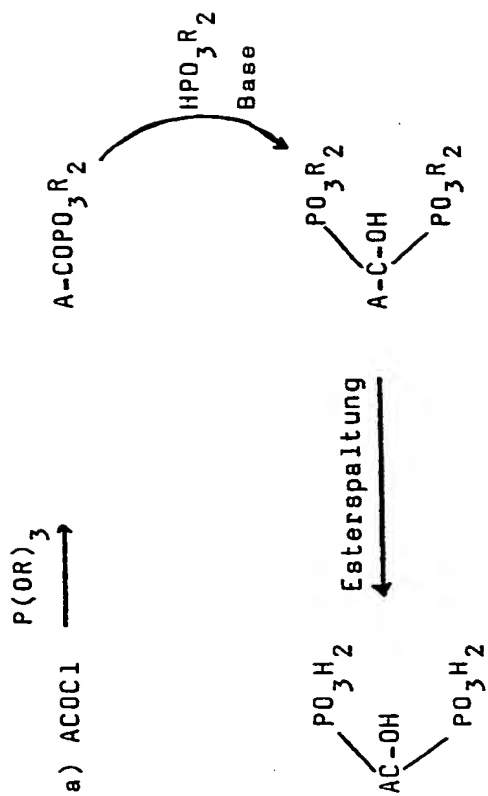
eine ausgeprägte antiinflammatorische und antiarthritische Wirksamkeit. Gegenüber diesen Substanzen zeichnen sie sich aber dadurch aus, daß sie unter anderem imstande sind, die Aufbau- und Abbau-Leistung der Knochenzellen (Osteoblasten/Osteoklasten) so zu beeinflussen, daß kurative Effekte bei Ratten mit induzierter Arthritis eindeutig nachweisbar sind.

Mit dieser antiarthritischen Wirksamkeit der erfindungsge-  
mäßten Verbindungen ist die Grundlage für eine Therapie  
der Rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis, Spondylitis  
ankylosans und anderer verwandter Erkrankungen, besonders  
des Kollagens und des Skelettsystems (Osteoporose, Pagets-  
krankheit) geschaffen. Darüber hinaus können die Phosphonate  
als gute Komplexbildner für Calcium überall dort thera-  
peutisch sinnvoll eingesetzt werden, wo ein gestörter Ca-  
Stoffwechsel als Ursache für eine Erkrankung erkannt wurde,  
z.B. bei kardiovaskulären Erkrankungen, ektopischen Calcifi-  
kationen etc..

Die Verbindungen können in Form ihrer Ester, Halbestere  
- vorzugsweise jedoch in Form der freien Phosphonsäuren  
bzw. deren physiologisch verträglichen Salzen mit Alkali-,  
Erdalkalihydroxiden oder verträglichen organischen Basen  
wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calcium-  
hydroxid, Piperazin oder N-Methylglucamin angewendet werden.  
Als galenische Formulierungen sind Kapseln, Tabletten,  
Dragees, Suppositorien, aber auch Injektionslösungen und  
dermale Zubereitungen geeignet. Auch eine lokale Anwendung  
zur Behandlung dermalen oder systemischer Erkrankungen  
ist möglich.

Die Herstellung der Phosphonate erfolgt nach Methoden wie  
sie dem Fachmann wohlbekannt sind (Houben-Weyl, Methoden  
der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart,  
4. Auflage, 1963 Band XII/1, 453, ff) und welche in dem  
nachfolgenden Schema dargestellt sind.

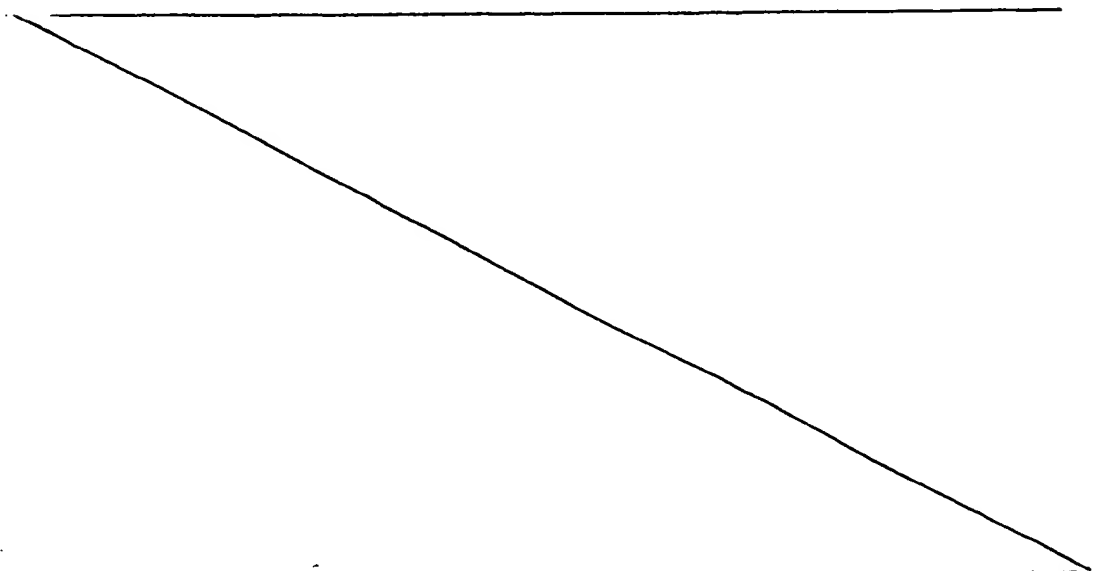
Schema



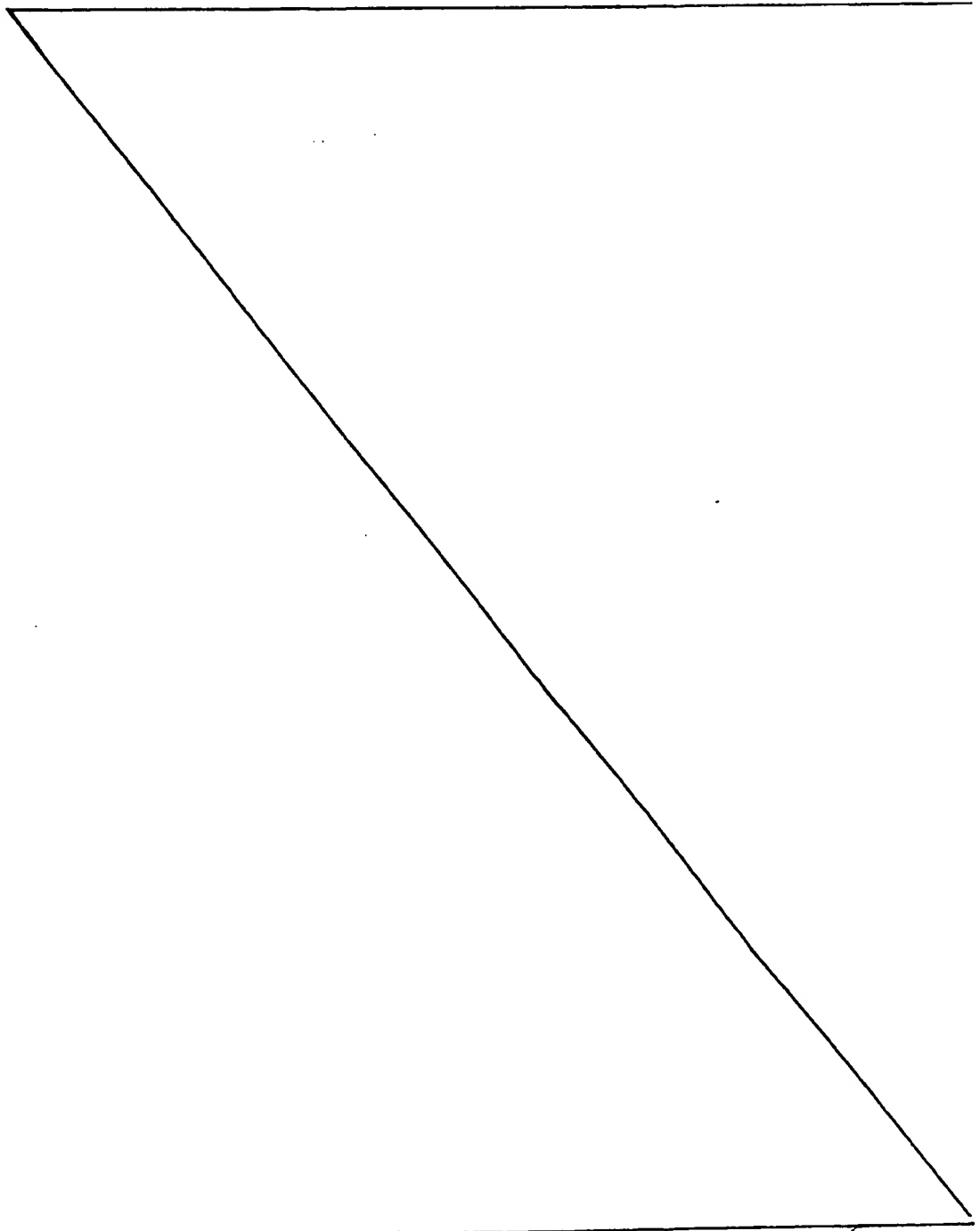
Als Basen die sich zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eignen, seien beispielsweise sekundäre Amine, wie Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Morpholin oder Piperidin genannt. Die Reaktion wird in inerten organischen Lösungsmitteln, wie Ether (zum Beispiel Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran) oder chlorierten Kohlenwasserstoffen (zum Beispiel Dichlormethan, Tetrachlorethan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff) durchgeführt.

Die sich gegebenenfalls anschließende Verseifung der Ester kann mittels Mineralsäuren (zum Beispiel halbkonzentrierte Salzsäure oder Schwefelsäure) durchgeführt werden. Besonders schonend gelingt die Spaltung in einem inerten Lösungsmittel (zum Beispiel einen der obengenannten chlorierten Kohlenwasserstoffen) mit Trimethylsilyljodid. Zur Salzbildung werden die freien Säuren in üblicher Weise mit den entsprechenden Basen umgesetzt.

Die für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten Ausgangssubstanzen der allgemeinen Formel II lassen sich aus den entsprechenden Säurechloriden durch Umsetzung mit Dialkylphosphiten der allgemeinen Formel III darstellen.



Die in dem Schema dargestellten Synthesewege sind anhand typischer Vertreter in den nachfolgenden Ausführungsbeispielen näher erläutert.





0084822

### Beispiel 1

Eine Suspension von 3.70 g 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäuredimethylester (US Patent 4.014.997) in 20 ml Tetrahydrofuran wird bei -7°C zu einer Lösung von 1.08 g Dimethylphosphit und 0.63 g Diethylamin gegeben und 3 Stunden lang bei -7°C und dann 16 Stunden lang bei -15°C stehengelassen. Dann saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab und erhält so 3.2 g 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) vom Schmelzpunkt 163°C.

### Beispiel 2

16.6 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure werden in 200 ml Diethylether mit 16.2 g Phosphorpentachlorid 60 Minuten lang bei 20°C gerührt. Dann engt man die Mischung ein, verreibt den Rückstand mit Benzin und erhält so 18 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionylchlorid vom Schmelzpunkt 95°C.

6.66 g dieses Säurechlorids werden in 100 ml Diethylether bei 20°C mit 3.99 g Trimethylphosphit versetzt und 16 Stunden lang aufbewahrt. Dann engt man die Mischung ein, kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether und erhält 3.63 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionyl-phosphonsäure-dimethylester vom Schmelzpunkt 59° C.

Zu einer Suspension von 5.0 g dieses Phosphonsäureesters in 70 ml Diethylether werden 1.42 g Dimethylphosphit und bei -10°C 0.26 g Dibutylamin in 10 ml Diethylether gegeben. Man kühlt 2 Stunden lang bei -5°C saugt das Kristallisat ab und erhält 4.46 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) vom Schmelzpunkt 140°C.

### Beispiel 3

4.66 g 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure werden in 150 ml Diethylether mit 5.04 g Phosphorpentachlorid eine Stunde lang bei 20°C gerührt. Dann engt man im Vakuum ein und erhält 5.02 g 2-(4-Isobutylphenyl)-propionylchlorid. Dieses wird wie in Beispiel 2 beschrieben mit Trimethylphosphit umgesetzt und man erhält den 2-(4-Isobutylphenyl)-propionylphosphonsäuredimethylester. Der Dimethylester wird unter den in Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen mit Dimethylphosphit umgesetzt und man erhält den 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester).

### Beispiel 4

2,68 g (11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-essigsäure werden in 9,15 ml Thionylchlorid gelöst und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann engt man im Vakuum ein und erhält 3,04 g (11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-acetylchlorid. Dieses Säurechlorid wird unter den Bedingungen des Beispiels 2 mit Trimethylphosphit umgesetzt und man erhält 1,34 g 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethen-phosphonsäuredimethylester vom Schmelzpunkt 118° C. Das erhaltene Produkt wird wie im Beispiel 1 beschrieben mit Dimethylphosphit umgesetzt und man erhält den 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) vom Schmelzpunkt 133° C.

### Beispiel 5

3,22 g 6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indancarbonsäure werden mit 10,5 ml Thionylchlorid eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt, eingeengt und man erhält 3,45 g 6-Chlor-5-cyclo-

pentylmethyl-1-indancarbonsäurechlorid als Öl. Das Säurechlorid wird wie im Beispiel 2 beschrieben mit Triethylphosphit umgesetzt und man erhält 3 g (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanylidene)-hydroxymethan-phosphonsäurediethylester vom Schmelzpunkt 126° C. Die erhaltene Verbindung wird unter den im Beispiel 2 genannten Bedingungen mit Diethylphosphit umgesetzt und man erhält den (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-bis(phosphonsäurediethylester).

#### Beispiel 6

2-[N-Acetyl-N-(2.6-dichlorphenyl)-amino]-phenylessigsäure wird mit Phosphorpentachlorid in Diethylether zum 2-[N-Acetyl-N-(2.6-dichlorphenyl)-amino]-phenylessigsäurechlorid umgesetzt. Das Säurechlorid wird dann unter den im Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen mit Trimethylphosphit zum 2-[N-Acetyl-N-(2.6-dichlorphenyl)-amino]-phenyl-1-hydroxy-ethen-1-phosphonsäuredimethylester umgesetzt, welches mit Dimethylphosphit unter den Bedingungen des Beispiels 1 in 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) überführt wird.

#### Beispiel 7

2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) wird 4 Stunden lang mit konzentrierter Salzsäure auf dem Dampfbad erhitzt dann verdünnt man die Mischung mit Wasser läßt sie erkalten und saugt das abgeschiedene Produkt ab. Man erhält so die 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure.

#### Beispiel 8

2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) (2,18 g) werden in 15 ml Tetrachlormethan bei -5° C mit 2,29 ml Jodtrimethylsilan versetzt und 4 Stunden bei 0° C aufbewahrt. Dann engt man die Mischung im Vakuum ein und versetzt mit Eiswasser. Der ausgefallene Niederschlag wird mit Acetonitril verrieben, abgesaugt und man erhält 1,92 g 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 202° C.

#### Beispiel 9

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird der 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) hydrolysiert und man erhält die 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 205° C.

#### Beispiel 10

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) hydrolysiert und man erhält die 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1.1-diphosphonsäure.

#### Beispiel 11

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird der 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) umgesetzt und man erhält die 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 228° C.

0084822

#### Beispiel 12

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird der (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-bis(phosphonsäurediethylester) umgesetzt und man erhält die (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-diphosphonsäure.

#### Beispiel 13

16.5 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäure werden in 400 ml Diethylether auf - 15°C gekühlt und portionsweise mit 14.6 g Phosphorpentachlorid versetzt. Man rührt die Mischung 2.5 Stunden lang bei -15°C und weitere 2.5 Stunden bei 0°C. Dann engt man die klare Lösung weitgehend im Vakuum ein, verrührt den öligen Rückstand mit Benzin (Siedebereich 40-60°C) und erhält 16 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäurechlorid vom Schmelzpunkt 93-95°C.

Eine Lösung von 17.5 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäurechlorid in 100 ml Tetrahydrofuran wird auf 10°C gekühlt und mit 9.8 ml Triethylphosphit versetzt. Man rührt noch 3 Stunden lang bei 10-15°C, engt die Lösung im Vakuum ein und kristallisiert den öligen Rückstand aus Diisopropylether. Man erhält 18.8 g (83.4%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazoly]l-1-hydroxy-ethenphosphonsäure-diethylester vom Schmelzpunkt 96-98°C.

Beispiel 14

Zu einer Lösung von 5.7 g Diethylphosphit und 4.6 ml Diethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 18 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure-diethylester in 40 ml Tetrahydrofuran eingetropft, und die Mischung 5 Stunden lang bei 0-5°C gerührt. Man engt das Gemisch im Vakuum ein, kristallisiert aus Diethylether und dann aus Tetrachlorkohlenstoff um und erhält 15.2 g (64,4%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) vom Schmelzpunkt 141-142°C.

Beispiel 15

11.8 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) werden mit 5 Äquivalenten Jodtrimethylsilan in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Stickstoff 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Man engt die Mischung im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und Aceton, rührt noch 30 Minuten lang und kristallisiert das ausgefallene Produkt aus Ethanol um. Man erhält so 8.0 g (84 %) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 202-204° C.

Beispiel 16

0.59 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) werden mit 4 ml 63 prozentiger Bromwasserstoffsäure versetzt und zwei Stunden lang auf 100°C erhitzt. Dann verdünnt man das Gemisch mit Wasser und läßt es erkalten. Das erhaltene Rohprodukt wird zerkleinert, aus Ethanol umkristallisiert und man erhält 0.37 g (77%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 201-203°C.

#### Beispiel 17

Eine Lösung von 1.9 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure in 5 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 0.8 g Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser versetzt und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt das abgeschiedene Produkt ab, wäscht es mit wenig Wasser, trocknet es bei 110°C und erhält 1.6 g (76%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-diphosphonsäure-Dinatriumsalz vom Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

#### Beispiel 18

[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-acetylchlorid wird wie in Beispiel 13 beschrieben mit Trimethylphosphit umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 80%iger Ausbeute den 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethen-phosphonsäure-dimethylester vom Schmelzpunkt 174°C (Diethylether).

#### Beispiel 19

2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethen-phosphonsäure-dimethylester wird wie in Beispiel 14 beschrieben mit Dimethylphosphit umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 69 %iger Ausbeute den 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis-(phosphonsäure-dimethylester) vom Schmelzpunkt 130° C.

Beispiel 20

2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäure-dimethylester) wird wie in Beispiel 15 beschrieben umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 78 %iger Ausbeute die 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 199° C.

Beispiel 21

- a) Man gibt zu einer Suspension von 0,7 g 80 %igem Natriumhydrid in 40 ml 1,2-Dimethoxyethan bei 20° C 2,8 g Malonsäuredimethylester und rührt die Mischung 30 Minuten lang. Dann fügt man eine Lösung von 7,3 g 3-Brommethyl-4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan zu und rührt weitere 12 Stunden lang. Man arbeitet die Reaktionsmischung in üblicher Weise auf, kristallisiert den Rückstand aus Cyclohexan um und erhält 4,2 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäuredimethylester vom Schmelzpunkt 123° C.
- b) Eine Lösung von 0,9 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäuredimethylester in 2,5 ml Ethanol wird mit 12 ml 2 n wässriger Natronlauge versetzt und 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Man läßt die Mischung erkalten, säuert sie mit 2 n Salzsäure an, kristallisiert den Niederschlag aus Acetonitril um und erhält 0,8 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäure vom Schmelzpunkt 188° C.



- c) Eine Lösung von 3 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäure in 50 ml Chlorbenzol wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung unter Rückfluß erhitzt (ca. 2,5 Stunden). Man engt das Gemisch im Vakuum ein, kristallisiert den Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff um und erhält 2,2 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäure vom Schmelzpunkt 131° C.
- d) Zu einer Mischung aus 1,9 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäure in 60 ml Diethylether gibt man bei 0° C portionsweise 1,3 g Phosphor-pentachlorid und rührt das Gemisch drei Stunden lang. Man engt dann ein, kristallisiert den Rückstand aus Benzin um und erhält 1,85 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäurechlorid vom Schmelzpunkt 111° C.
- e) Zu einer Lösung von 1,85 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäurechlorid in 10 ml Diethylether tropft man bei 0° C eine Lösung von 0,7 g Trimethylphosphit in 2 ml Diethylether. Man läßt das Gemisch drei Tage lang stehen, engt im Vakuum ein und erhält 1,98 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-oxopropan-1-phosphonsäure-dimethylester als Öl.
- f) Zu einer Lösung von 0,55 g Dimethylphosphit und 50 mg Diethylamin in 10 ml Diethylether tropft man bei 0° C eine Lösung von 1,98 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-oxopropan-1-phosphonsäure-dimethylester in 15 ml Diethylether und 10 ml Dichlormethan. Man rührt dann drei Tage lang bei 0° C, arbeitet die Reaktionsmischung in üblicher Weise auf, kristallisiert

16  
~~28~~

0084822

den Rückstand aus Ethanol um und erhält 1 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxypropan-1,1-bis(phosphonsäure-dimethylester vom Schmelzpunkt 131° C.

#### Beispiel 22

Zu einer Suspension von 0,22 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxypropan-1,1-bis(phosphonsäure-dimethylester) in 4 ml Tetrachlormethan gibt man bei 0° C 0,34 g Jodtrimethylsilan und rührt das Gemisch eine Stunde lang bei 0° C und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur. Dann engt man die Reaktionsmischung ein, kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um und erhält 130 mg 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 223° C.

0084822

# Patentansprüche

## 1. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

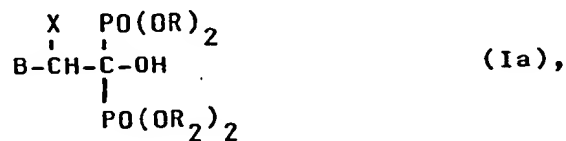
R ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom, ein Erdalkalimetallatom oder einen 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe und

A den Rest einer aromatischen oder heteroaromatischen Gruppe enthaltende, antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksamen Carbonsäure der Formel II



darstellen.

## 2. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I a



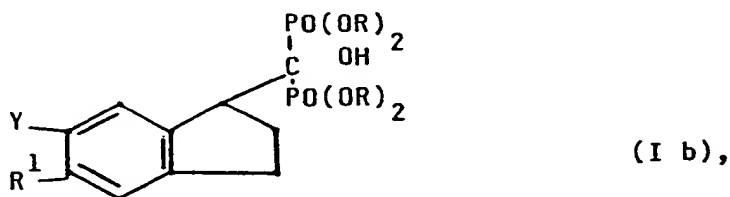
worin

R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt,

X ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe darstellt und

B einen in para-Stellung durch einen Isobutylrest, Cyclohexylrest, Alkyloxyrest oder 1-Pyrrolinylrest und gegebenenfalls zusätzlich in der meta-Stellung durch Fluor oder Chlor substituierten oder einen in meta-Stellung durch eine Benzoylgruppe oder Phenoxygruppe substituierten oder ein in ortho-Stellung durch eine 2.4-Dichlorphenoxygruppe oder eine 2.6-Dichlorphenylaminogruppe substituierter Phenylrest bedeutet.

3. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I b



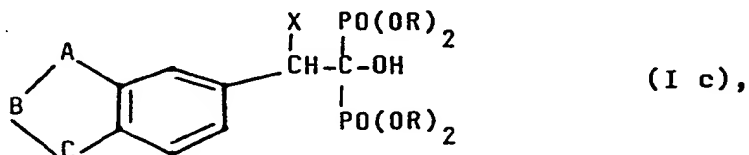
worin

R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt

R¹ einen Cyclohexylrest oder Cyclopentylmethylrest darstellt und

Y ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet.

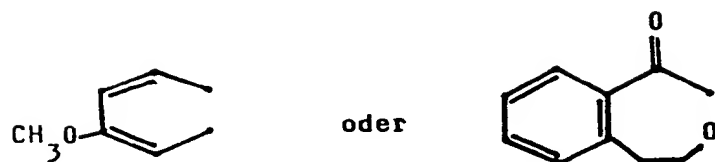
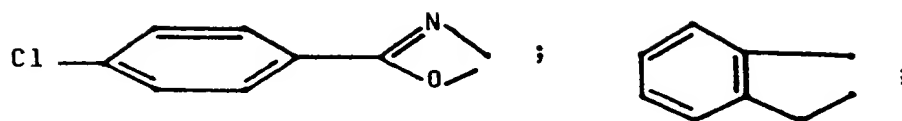
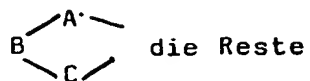
4. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I c



worin

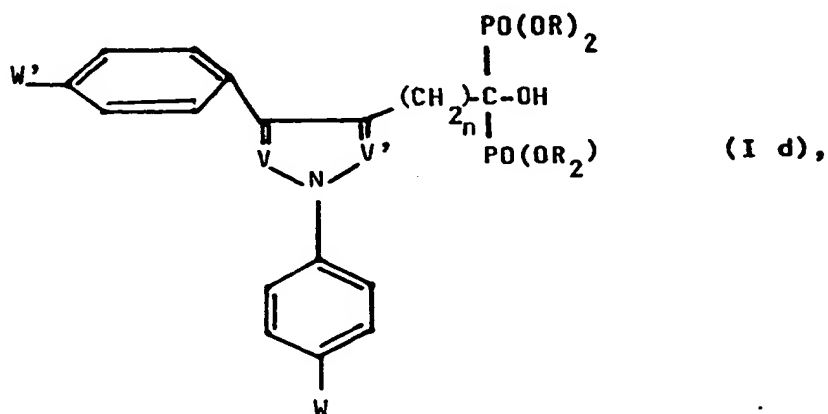
R und X die im Anspruch 1 beziehungsweise 2

genannte Bedeutung besitzen und eine Gruppierung



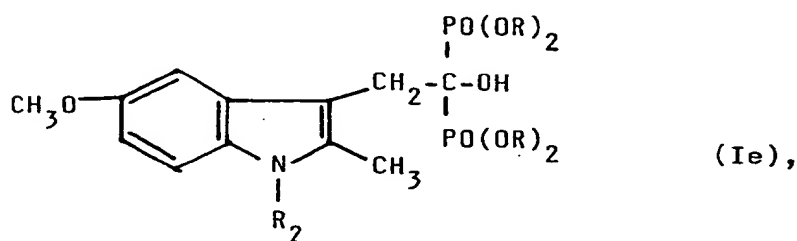
darstellen.

# 5. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I d



worin n die Ziffern 1, 2 oder 3 darstellt,  
R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, W und  
W' gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoff-  
atom, ein Fluoratom oder ein Chloratom darstellen und  
einer der Reste V oder V' ein Stickstoffatom und der  
andere ein gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe sub-  
stituierter Methinrest bedeutet.

6. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I e



worin R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt und  
R<sub>2</sub> einen p-Chlorbenzoylrest oder Cinnamoylrest darstellt.

7. 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-[1-4-(Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.
8. 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure.
9. 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure.
10. 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-(11-Oxo-2-benz[b,f]-oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.

11. (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-bis(phosphonsäurediethylester) und (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-diphosphonsäure.
  
12. 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.
  
13. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester), 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure und deren Natrium-salz.
  
14. 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-bis-(phosphonsäuredimethylester) und 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.
  
15. 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-propan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure.
  
16. Pharmazeutische Präparate gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Diphosphonsäure-Derivat gemäß Anspruch 1 bis 15.

- 6 -

0084822

17. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Acylphosphonat der allgemeinen Formel III



worin

A, n,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen in Gegenwart von Basen mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel IV



worin  $\text{R}^2$  die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt umgesetzt, die gebildeten Ester gewünschtenfalls verseift und gewünschtenfalls die Säuren in ihre Salze überführt.



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**